

ることができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

(1)本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体陰性で、かつALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV及びHCVについて核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

(2)現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3)アナフィラキシー様ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分観察すること。

(4)本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合に当たっては、患者のアンチトロンビンⅢ値が正常の70%以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。

(5)本剤の使用に当たっては、少なくとも2日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。

3. 副作用

延べ10,126例中、35例 (0.35%) に49件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。(再審査調査終了時) 主な副作用は、胸部不快感5件 (0.05%)、AST (GOT) 上昇5件 (0.05%)、ALT (GPT) 上昇4件 (0.04%)、悪寒2件 (0.02%)、発熱2件 (0.02%)、好酸球増多2件 (0.02%)、蕁麻疹、発疹、嘔気・嘔吐、頭痛各1件 (0.01%) であった。

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様ショック：アナフィラキシー様ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1%未満
過敏症 [※]	発疹、蕁麻疹等
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等
消化器	嘔気・嘔吐
その他	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立してい

ない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) が起こる可能性がある。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1)調製時：

- 1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。
- 3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2)投与時：

溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。

【薬物動態】

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者11例に本剤2,000~6,000単位を1時間かけて点滴静脈内投与 (単回投与) したときの血漿中アンチトロンビンⅢ動態を検討した¹⁾。

半減期T _{1/2} (n=7)	回収率 ^{①)}	上昇率 ^{②)}
61.1±23.0時間	95.4±33.3%	1.01±0.30%/単位/kg

注1) 投与後のアンチトロンビンⅢ上昇期待値に対する上昇実測値の百分率

注2) 投与後の最高アンチトロンビンⅢ活性の得られた時点で求めた上昇率

【臨床成績】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症

血栓症を併発した先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者4例に計6回本剤を70.5~74.6単位/kg投与したとき、全例有効以上 (1例1回の判定不能を除く) であった¹⁾。

2. DIC

国内の一般臨床試験、比較臨床試験で本剤を投与されたDIC患者146例中、評価可能な123例に対する有効以上の有効率は69.1% (85/123例) であった。また本剤単独投与群の有効率は74.0% (57/77例)、他剤との併用群は60.9% (28/46例) であった^{2~7)}。

領域	有効率
産科婦人科	78.3% (54/69)
感染症	52.8% (19/36)
外科	66.7% (10/15)
肝臓	66.7% (2/3)
合計	69.1% (85/123)

投与群	有効率	
本剤単独投与群	74.0% (57/77)	
併用投与群	60.9% (28/46)	
内訳	本剤+ヘパリン	55.0% (11/20)
	本剤+ヘパリン+メシル酸サキナト又はアプロチニン	58.3% (7/12)
	本剤+メシル酸ガベキサート又はアプロチニン	71.4% (10/14)
合計	69.1% (85/123)	

【薬効薬理】

1. セリンプロテアーゼ阻害作用 (in vitro)

アンチトロンビンⅢは、分子量約59,000の一本鎖糖タンパク質であり、血液凝固系のトロンピンをはじめとする種々のセリンプロテアーゼ (トロンピン、第Xa因子¹⁾、第IXa因子²⁾、第XIa因子³⁾、第XIIa因子⁴⁾、第VIIa因子⁵⁾、プラスミン⁶⁾及びカリクレイン⁷⁾) と1対1のモル比で複合体を形成することにより、その活性

を阻害する。また、アンチトロンビンⅢはヘパリンと複合体を形成することにより、その作用が即時的となる¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾。

2. DICモデルに対する効果

ウサギの急性DIC²⁰⁾、ラットの急性DIC²¹⁾さらに妊娠ウサギの急性DIC²²⁾に対して、本剤を投与したところ、DICによって生じていた血小板数、フィブリノゲン量、PT、APTTの変化が改善され、本剤がDICに対して有効であることが示された。

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

500単位 1バイアル
(日局注射用水 10mL 1バイアル、溶解移注針付)

【主要文献】

- 1) 中川雅夫 他：診療と新薬, 22(9), 2139, 1985
- 2) 真木正博 他：産婦人科治療, 52(5), 611, 1986
- 3) 真木正博 他：産婦人科治療, 53(4), 471, 1986
- 4) 真木正博 他：診療と新薬, 22(9), 2165, 1985
- 5) 小林宏行 他：感染症学雑誌, 59(11), 1121, 1985
- 6) 杉島忠志 他：診療と新薬, 22(9), 2155, 1985
- 7) 水口明洋 他：診療と新薬, 22(9), 2147, 1985
- 8) Koide, T.: J.Biochem., 86(6), 1841, 1979
- 9) Rosenberg, R.D.: New Engl. J. Med., 292(3), 146, 1975
- 10) Biggs, R., et al.: Brit. J. Haematol., 19, 283, 1970
- 11) Seegers, W.H., et al.: Can. J. Biochem., 42, 359, 1964
- 12) Yfu, E.T., et al.: J. Biol. Chem., 246(11), 3703, 1971
- 13) Østerud, B., et al.: Thromb. Haemostas. (Stuttg.), 35, 295, 1976
- 14) Rosenberg, J.S., et al.: J. Biol. Chem., 250(23), 8883, 1975
- 15) Damus, P.S., et al.: Nature, 246, 355, 1973
- 16) Stead, N., et al.: J. Biol. Chem., 251(21), 6481, 1976
- 17) Godal, H.C., et al.: Thromb. Res., 5(6), 773, 1974
- 18) Highsmith, R.F., et al.: J. Biol. Chem., 249(14), 4335, 1974
- 19) Vennerød, A.M., et al.: Thromb. Res., 9(5), 457, 1976
- 20) 磯部淳一 他：臨牀と研究, 62(11), 3573, 1985
- 21) 杉島忠志 他：臨牀と研究, 62(11), 3688, 1985
- 22) 松本 忍：応用薬理, 30(4), 589, 1985
- 23) 青木延雄 他：厚生省特定疾患 血液凝固異常症調査研究班 昭和62年度研究報告書, 37, 1988
- 24) 真木正博 他：産婦人科治療, 50(1), 119, 1985
- 25) 上林純一 他：厚生省特定疾患 汎発性血管内血液凝固症調査研究班 昭和55年度業績報告「汎発性血管内凝固症IV」, 61, 1981
- 26) Shirahata, A., et al.: Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, T., et al. ed.), Tokyo: Univ. of Tokyo Press, 277, 1983
- 27) 大治太郎 他：日本新生児学会雑誌, 23(3), 758, 1987

※※【文献請求先】

CSLベーリング株式会社
ファーマコビジランス部 くすり相談窓口
〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号
☎0120-534-587 FAX(03)3534-5861

【DIC診断基準】

DICの診断に当たっては、下記のような診断基準があるので参考とされたい。

- ・厚生省DIC研究班の診断基準(青木 他)²³⁾ 表1
- ・産婦人科DICの診断基準(真木 他)²⁴⁾ 表2
- ・消化器外科における重症感染症のDICの診断基準(上林 他)²⁵⁾ 表3
- ・新生児DICの診断基準(白幡 他)^{26,27)} 表4

表1 厚生省DIC研究班の診断基準²³⁾

項目	得点
I. 基礎疾患	
あり	1
なし	0
II. 臨床症状	
1) 出血症状(注1)	
あり	1
なし	0
2) 臓器症状	
あり	1
なし	0
III. 検査成績	
1) 血清FDP値(μg/mL)	
40≦	3
20≦ < 40	2
10≦ < 20	1
10>	0
2) 血小板数(10 ³ /μL)(注1)	
50≧	3
80≧ > 50	2
120≧ > 80	1
120<	0
3) 血漿フィブリノゲン濃度(mg/dL)	
100≧	2
150≧ > 100	1
150<	0
4) プロトロンビン時間 時間比(正常対照値で割った値)	
1.67≦	2
1.25≦ < 1.67	1
1.25>	0
IV. 判定(注2)	
1) 7点以上	DIC
6点	DICの疑い(注3)
5点以下	DICの可能性少ない
2) 白血病その他注1に該当する疾患	
4点以上	DIC
3点	DICの疑い(注3)
2点以下	DICの可能性少ない
V. DIC診断のための補助的検査成績、所見	
1) 可溶性フィブリンモノマー陽性	
2) D-Dダイマーの高値	
3) トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体の高値	
4) プラスミン・α ₂ プラスミンインヒビター複合体の高値	
5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現。とくに数日内の血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現。	
6) 抗凝固療法による改善。	
VI. 注1：白血病および類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は0点とし、判定はIV-2)に従う。	
注2：基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする。	
a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎)の場合には、総得点から3点減点した上で、IV-1)の判定基準に従う。	
b. 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。	
注3：DICの疑われる患者でV. 診断のための補助的検査成績 所見のうち2項目以上満たせばDICと判定する。	
VII. 除外規定	
1) 本診断基準は新生児、産科領域のDICの診断には適用しない。	
2) 本診断基準は劇症肝炎のDICの診断には適用しない。	

表2 産婦人科DICの診断基準²⁴⁾

項目	点数
I. 基礎疾患	
a. 帯位胎盤早期剥離	
・子宮硬直、児死亡	5
・子宮硬直、児生存	4
・超音波断層所見およびCTC所見による早期の診断	4
b. 羊水栓塞症	
・急性肺性心	4
・人工換気	3
・補助呼吸	2
・酸素放流のみ	1
c. DIC型後産期出血	
・子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合	4
・2,000mL以上の出血 (出血開始から24時間以内)	3
・1,000mL以上2,000mL未満の出血 (出血開始から24時間以内)	1
d. 子癇	
・子癇発作	4
e. その他の基礎疾患	1
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	
・無尿(≤5mL/hr)	4
・乏尿(5<<~≤20mL/hr)	3
b. 急性呼吸不全(羊水栓塞症を除く)	
・人工換気または時々の補助呼吸	4
・酸素放流のみ	1
c. 心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える	
・心(ラ音または泡沫性の喀痰など)	4
・肝(可視黄疸など)	4
・脳(意識障害および痙攣など)	4
・消化管(壊死性腸炎など)	4
d. 出血傾向	
・肉眼的血尿およびメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血	4
e. ショック症状	
・脈拍 ≥100/分	1
・血圧 ≤90mmHg(収縮期)または40%以上の低下	1
・冷汗	1
・蒼白	1
III. 検査項目	
・血清FDP ≥10μg/mL	1
・血小板数 ≤10 ⁴ /mm ³	1
・フィブリノゲン ≤150mg/dL	1
・プロトロンビン時間(PT) ≥15秒(≤50%) またはヘパラスチンテスト≤50%	1
・赤沈 ≤4mm/15minまたは≤15mm/hr	1
・出血時間 ≥5分	1
・その他の凝固・線溶・キニン系因子 (例. A1-III ≤18mg/dLまたは≤60%, プレカリクレイン, α ₂ -PI, プラスミノゲン, その他の凝固因子≤50%)	1

※基礎疾患スコアは、各基礎疾患項目の中から1項目のみ選択する。
DIC判定：DIC診断基準により総得点が8点以上のもの。

表3 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準²⁵⁾

1. 血小板の減少
・10 ⁴ /mm ³ (hypersplenismなどを除く) または急激な減少(30%以上)
2. FDP増加
10μg/mL
3. Paracoagulation test 陽性

この3つを満足するものをDIC 2つを満足するものをDIC準備状態と診断する。

表4 新生児DICの診断基準^{26,27)}

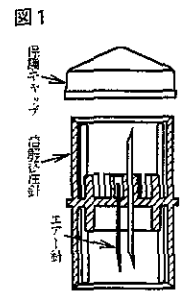
項目	スコア(点)
1. 基礎疾患の存在	
2. 出血傾向あるいは(および)参考条項の存在	
3. 検査所見	
(1)血小板数(10 ³ /μL)	
(a) ≤15, >10	1
(b) ≤10	2
(2)フィブリノゲン(mg/dL)	
(a) ≤150, >100	1
(b) ≤100	2
(3)FDP (FDPL, μg/mL)	
(a) ≥10, <40	1
(b) ≥40	2
(3)' FDP(D-dimer, ng/mL)	
(a) ≥500, <2,000	1
(b) ≥2,000	2
4. 参考条項	
(1)pH ≤7.2	
(2)PaO ₂ ≤40mmHg	
(3)直腸温 ≤34℃	
(4)収縮期血圧 ≤40mmHg	

1, 2. 必須項目
3. 3点DIC疑診 4点以上確診

〈添付溶解移注針の形状・構造〉

本剤に添付の溶解移注針は添付溶解液(日局注射用水)と凍結乾燥アンチトロンビン製剤を混ぜ合わせる時に用いられる滅菌済み溶解液注入針です。

本溶解移注針には、合成樹脂の本体に金属製の移注針及びエアアール針が同時成形により組み込まれ、エアアール針の一端にエアアールフィルターが溶着されています。(図1)



〈アンズロピンPの溶解方法〉

本剤のバイアル内は陰圧となっております。

必ず下記の溶解方法に従って溶解してください。

1. 本剤バイアル及び添付溶解液(日局注射用水)バイアルを室温に戻す。(図2)

2. アンズロピンPおよび注射用水のキャップをはずし、ゴム栓の表面をアルコール綿で消毒する。(図2)

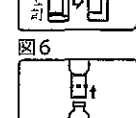
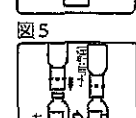
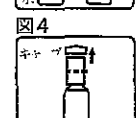
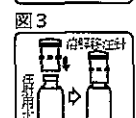
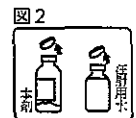
3. 溶解移注針(プラスチック製、水色)のキャップのついている側を上にし、注射用水のゴム栓にまっすぐさし込む。(図3)

4. 溶解移注針のキャップをはずす。(図4)

5. 注射用水を逆さまにし、アンズロピンPのゴム栓にさし込む。(図5)

6. 溶解後、溶解移注針を注射用水の空瓶と一括に抜き取る。(図6)

7. 泡が立たないように注ぎながら本剤バイアルを緩やかに回転して完全に溶解する。



この製品は献血血液から製造されています

※製造販売：
製薬化学及血清療法研究所
横浜市大塚一丁目6番1号

※販売：
CSLバーリング株式会社
東京都中央区勝どき一丁目13番1号

血漿分画製剤(乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤)

特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品²⁾

アンズロビン[®]P 1500注射用 **献血**

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ」

バスツリゼーション(液状加熱) — 60°C、10時間処理 —

貯法: 10°C以下に凍結を避けて保存 人アンチトロンビンⅢ含量 50単位/mL
有効期間: 国家検定合格の日から2年間
最終有効年月日は外箱に表示

②(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

Anthrobin[®] P 1500 for Injection

承認番号	21700AMZ00814
薬価収載	2005年12月
販売開始	2006年4月

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対しアナフィラキシー様ショックの既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

本剤はヒトの血液を原料として製剤化された乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤で、1バイアル中に下記の成分を含有する凍結乾燥注射剤である。

成分	1バイアル中の分量		備考
	30mL		
有効成分	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	1,500単位	ヒト血液由来成分採血国: 日本採血の区分・献血
添加物	L-グルタミン酸ナトリウム	300mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	105mg	
	塩化ナトリウム	240mg	

本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

本剤には溶解液として日局注射用水30mLが添付されている。

2. 製剤の性状

本剤は、凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液(日局注射用水30mL)全量で溶解した場合、1mL中に人アンチトロンビンⅢ50単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH: 6.5~8.0

浸透圧比: 約1(生理食塩液に対する比)

【効能又は効果】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向
2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)

【用法及び用量】

本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向	本剤1日1,000~3,000単位(又は20~60単位/kg)を投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)	アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに、本剤1日1,500単位(又は30単位/kg)を投与する。ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40~60単位/kgを投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

1. 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
2. ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は、本剤の単独投与を行うこと。
3. DICの場合におけるヘパリンの1日持続点滴は、通常10,000単位が適当と考えられるが、臨床症状により適宜増減すること。ただし、1時間あたり500単位を超えないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 溶血性・失血性貧血の患者 [ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]
 - (2) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 [ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]
2. 重要な基本的注意

[患者への説明]

本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていること由来する感染症伝播のリスクを完全に排除す

ることができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

(1)本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体陰性で、かつALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV及びHCVについて核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

(2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3)アナフィラキシー様ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分観察すること。

(4)本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合に当たっては、患者のアンチトロンビンⅢ値が正常の70%以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。

(5)本剤の使用に当たっては、少なくとも2日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。

3. 副作用

延べ10,126例中、35例 (0.35%) に49件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。(アンスロビンPの再審査調査終了時) 主な副作用は、胸部不快感5件 (0.05%)、AST (GOT) 上昇5件 (0.05%)、ALT (GPT) 上昇4件 (0.04%)、悪寒2件 (0.02%)、発熱2件 (0.02%)、好酸球増多2件 (0.02%)、蕁麻疹、発疹、嘔気・嘔吐、頭痛各1件 (0.01%) であった。

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様ショック：アナフィラキシー様ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1%未満
過敏症 ²⁾	発疹、蕁麻疹等
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等
消化器	嘔気・嘔吐
その他	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

い。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) が起こる可能性がある。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1)調製時：

- 1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。
- 3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2)投与時：

溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。

【薬物動態】

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者11例に本剤2,000~6,000単位を1時間かけて点滴静脈内投与 (単回投与) したときの血漿中アンチトロンビンⅢ動態を検討した¹⁾。

半減期T _{1/2} (n=7)	回収率 ^(a)	上昇率 ^(a,b)
61.1±23.0時間	95.4±33.3%	1.01±0.30%/単位/kg

注1) 投与後のアンチトロンビンⅢ上昇期待値に対する上昇実測値の百分率

注2) 投与後の最高アンチトロンビンⅢ活性の得られた時点で求めた上昇率

【臨床成績】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症

血栓症を併発した先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者4例に計6回本剤を70.5~74.6単位/kg投与したとき、全例有効以上 (1例1回の判定不能を除く) であった¹⁾。

2. DIC

国内の一般臨床試験、比較臨床試験で本剤を投与されたDIC患者146例中、評価可能な123例に対する有効以上の有効率は69.1% (85/123例) であった。また本剤単独投与群の有効率は74.0% (57/77例)、他剤との併用群は60.9% (28/46例) であった^{2,3)}。

領域	有効率
産科婦人科	78.3% (54/69)
感染症	52.8% (19/36)
外科	66.7% (10/15)
肝臓	66.7% (2/3)
合計	69.1% (85/123)

投与群	有効率	
本剤単独投与群	74.0% (57/77)	
併用投与群	60.9% (28/46)	
内訳	本剤+ヘパリン	55.0% (11/20)
	本剤+ヘパリン+メシル酸カヘキサート又はアプロチニン	58.3% (7/12)
	本剤+メシル酸カヘキサート又はアプロチニン	71.4% (10/14)
合計	69.1% (85/123)	

【薬効薬理】

1. セリンプロテアーゼ阻害作用 (in vitro)

アンチトロンビンⅢは、分子量約59,000の一本鎖糖タンパク質であり、血液凝固系のトロンビンをはじめとする種々のセリンプロテアーゼ (トロンビン¹⁾、第Xa因子²⁾、第IXa因子³⁾、第XIa因子⁴⁾、第XIIa因子⁵⁾、第VIIa因子⁶⁾、プラスミン⁷⁾及びカリクレイン⁸⁾)と1対1のモル比で複合体を形成することにより、その活性

を阻害する。また、アンチトロンビンⅢはヘパリンと複合体を形成することにより、その作用が即時的となる^{13,14,17)}。

2. DICモデルに対する効果

ウサギの急性DIC²⁰⁾、ラットの急性DIC²¹⁾さらに妊娠ウサギの急性DIC²²⁾に対して、本剤を投与したところ、DICによって生じていた血小板数、フィブリノゲン量、PT、APTTの変化が改善され、本剤がDICに対して有効であることが示された。

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

1,500単位 1バイアル
（日局注射用水 30mL 1バイアル、溶解移注針、通気針添付）

【主要文献】

- 1) 中川雅夫 他：診療と新薬, 22(9), 2139, 1985
- 2) 真木正博 他：産婦人科治療, 52(5), 611, 1986
- 3) 真木正博 他：産婦人科治療, 53(4), 471, 1986
- 4) 真木正博 他：診療と新薬, 22(9), 2165, 1985
- 5) 小林宏行 他：感染症学雑誌, 59(11), 1121, 1985
- 6) 杉島忠志 他：診療と新薬, 22(9), 2155, 1985
- 7) 水口明洋 他：診療と新薬, 22(9), 2147, 1985
- 8) Koide, T.: J.Biochem., 86(6), 1841, 1979
- 9) Rosenberg, R.D.: New Engl. J. Med., 292(3), 146, 1975
- 10) Biggs, R., et al.: Brit. J. Haematol., 19, 283, 1970
- 11) Seegers, W.H., et al.: Can. J. Biochem., 42, 359, 1964
- 12) Yin, E.T., et al.: J. Biol. Chem., 246(11), 3703, 1971
- 13) Østerud, B., et al.: Thromb. Haemostas. (Stuttg.), 35, 295, 1976
- 14) Rosenberg, J.S., et al.: J. Biol. Chem., 250(23), 8883, 1975
- 15) Damus, P.S., et al.: Nature, 246, 355, 1973
- 16) Stead, N., et al.: J. Biol. Chem., 251(21), 6481, 1976
- 17) Godal, H.C., et al.: Thromb. Res., 5(6), 773, 1974
- 18) Highsmith, R.F., et al.: J. Biol. Chem., 249(14), 4335, 1974
- 19) Vennerød, A.M., et al.: Thromb. Res., 9(5), 457, 1976
- 20) 磯部淳一 他：臨牀と研究, 62(11), 3573, 1985
- 21) 杉島忠志 他：臨牀と研究, 62(11), 3688, 1985
- 22) 松本 忍：応用薬理, 30(4), 589, 1985
- 23) 青木延雄 他：厚生省特定疾患 血液凝固異常症調査研究班 昭和62年度研究報告書, 37, 1988
- 24) 真木正博 他：産婦人科治療, 50(1), 119, 1985
- 25) 上林純一 他：厚生省特定疾患 汎発性血管内血液凝固症調査研究班 昭和55年度業績報告「汎発性血管内凝固症IV」, 61, 1981
- 26) Shirahata, A., et al.: Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, T., et al. ed.), Tokyo: Univ. of Tokyo Press, 277, 1983
- 27) 大治太郎 他：日本新生児学会雑誌, 23(3), 758, 1987

※【文献請求先】

CSLベーリング株式会社
ファーマコビジランス部 くすり相談窓口
〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号
☎0120-534-587 FAX(03)3534-5861

【DIC診断基準】

DICの診断に当たっては、下記のような診断基準があるので参考とされたい。

- ・厚生省DIC研究班の診断基準（青木 他）²³⁾ 表1
- ・産婦人科DICの診断基準（真木 他）²⁴⁾ 表2
- ・消化器外科における重症感染症のDICの診断基準（上林 他）²⁵⁾ 表3
- ・新生児DICの診断基準（白幡 他）^{26,27)} 表4

表1 厚生省DIC研究班の診断基準²³⁾

項目	得点
I. 基礎疾患	
あり	1
なし	0
II. 臨床症状	
1) 出血症状(注1)	
あり	1
なし	0
2) 臓器症状	
あり	1
なし	0
III. 検査成績	
1) 血清FDP値(μg/mL)	
40≧	3
20≧ < 40	2
10≧ < 20	1
10<	0
2) 血小板数(10 ³ /μL)(注1)	
50≧	3
80≧ > 50	2
120≧ > 80	1
120<	0
3) 血漿フィブリノゲン濃度(mg/dL)	
100≧	2
150≧ > 100	1
150<	0
4) プロトロンビン時間 時間比(正常対照値で割った値)	
1.67≧	2
1.25≧ < 1.67	1
1.25<	0
IV. 判定(注2)	
1) 7点以上	DIC
6点	DICの疑い(注3)
5点以下	DICの可能性少ない
2) 白血病その他注1に該当する疾患	
4点以上	DIC
3点	DICの疑い(注3)
2点以下	DICの可能性少ない
V. DIC診断のための補助的検査成績、所見	
1) 可溶性フィブリンモノマー陽性	
2) D-Dダイマーの高値	
3) トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体の高値	
4) フラスミン・α ₂ プラスミンインヒビター複合体の高値	
5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現。とくに数日内の血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現。	
6) 抗凝治療による改善。	
VI. 注1：白血病および慢性疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髄巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は0点とし、判定はIV 2)に従う。	
注2：基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする。	
a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉改変傾向を認める慢性肝炎)の場合には、従得点から3点減点した上で、IV 1)の判定基準に従う。	
b. 急性肝炎および上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。	
注3：DICの疑われる患者でV. 診断のための補助的検査成績、所見のうち2項目以上満たせばDICと判定する。	
VII. 除外規定	
1) 本診断基準は新生児、産科領域のDICの診断には適用しない。	
2) 本診断基準は急性肝炎のDICの診断には適用しない。	

表2 産婦人科DICの診断基準²⁴⁾

項目	点数
I. 基礎疾患	
a. 常位胎盤早期剥離	
・子宮硬直、児死亡	5
・子宮硬直、児生存	4
・超音波断層所見およびCTG所見による早剥の診断	4
b. 羊水栓塞症	
・急性肺性心	4
・人工換気	3
・補助呼吸	2
・酸素放流のみ	1
c. DIC型後産期出血	
・子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合	4
・2,000mL以上の出血 (出血開始から24時間以内)	3
・1,000mL以上2,000mL未満の出血 (出血開始から24時間以内)	1
d. 子癇	
・子癇発作	4
e. その他の基礎疾患	1
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	
・無尿(≦5mL/hr)	4
・乏尿(5~≦20mL/hr)	3
b. 急性呼吸不全(羊水栓塞症を除く)	
・人工換気または時々の補助呼吸	4
・酸素放流のみ	1
c. 心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える	
・心(ラ音または泡沫性の喀痰など)	4
・肝(可視黄疸など)	4
・脳(意識障害および痙攣など)	4
・消化管(壊死性腸炎など)	4
d. 出血傾向	
・肉眼的血尿およびメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血	4
e. ショック症状	
・脈拍 ≧100/分	1
・血圧 ≦90mmHg(収縮期)または40%以上の低下	1
・冷汗	1
・蒼白	1
III. 検査項目	
・血清FDP ≧10μg/mL	1
・血小板数 ≦10・10 ⁴ /mm ³	1
・フィブリノゲン ≦150mg/dL	1
・プロトロンビン時間(PT) ≧15秒(≦50%) またはヘパプラスチンテスト≦50%	1
・赤沈 ≦4mm/15minまたは≦15mm/hr	1
・出血時間 ≧5分	1
・その他の凝固・線溶・キニン系因子 (例、A ₁ T-III ≦18mg/dLまたは≦60%、 フレカリケレイン、α ₂ -PI、フラスミノゲン、 その他の凝固因子≦50%)	1

※基礎疾患スコアは、各基礎疾患項目の中から1項目のみ選択する。
DIC判定：DIC診断基準により総得点が8点以上のもの。

表3 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準²⁵⁾

1. 血小板の減少 10・10 ⁴ /mm ³ (hypersplenismなどを除く) または急激な減少(30%以上)
2. FDP増加 10μg/mL
3. Paracoagulation test 陽性

この3つを満足するものをDIC、2つを満足するものをDIC準備状態と診断する。

表4 新生児DICの診断基準^{26,27)}

項目	スコア(点)
1. 基礎疾患の存在	
2. 出血傾向あるいは(および)参考条項の存在	
3. 検査所見	
(1)血小板数(・10 ⁴ /μL)	
(a) ≦15, >10	1
(b) ≦10	2
(2)フィブリノゲン(mg/dL)	
(a) ≦150, >100	1
(b) ≦100	2
(3)FDP (FDPL, μg/mL)	
(a) ≧10, <40	1
(b) ≧40	2
(3') F ₁ D ₂ (D-dimer, ng/mL)	
(a) ≧500, <2,000	1
(b) ≧2,000	2
4. 参考条項	
(1)pH ≦7.2	
(2)PaO ₂ ≦40mmHg	
(3)直腸温 ≦34℃	
(4)収縮期血圧 ≦40mmHg	

1, 2. 必須項目
3. 3点DIC疑診 4点以上確診

〈添付溶解移注針の形状・構造〉
本剤に添付の溶解移注針は添付溶解液(日局注射用水)と凍結乾燥アンチトロンビン製剤を混ぜ合わせる時に用いられる滅菌済み溶解液注入針です。
本溶解移注針には、合成樹脂の本体に金属製の移注針及びエアアール針が同時成形により組み込まれ、エアアール針の一端にエアアールフィルターが溶着されています。(図1)

〈アンズロビンP1500注射用の溶解方法〉
本剤のバイアル内は陰圧となっております。
必ず下記の溶解方法に従って溶解してください。

1. 本剤バイアル及び添付溶解液(日局注射用水)バイアルを室温に戻す。
2. アンズロビンP1500注射用および注射用水のキャップをはずし、ゴム栓の表面をアルコール綿で消毒する。(図2)
3. 溶解移注針(プラスチック製、水色)のキャップのついている側を上にし、注射用水のゴム栓にまっすぐさし込む。(図3)
4. 溶解移注針のキャップをはずす。(図4)
5. 注射用水を逆さまにし、アンズロビンP1500注射用のゴム栓にさし込む。(図5)
6. 溶解後、溶解移注針を注射用水の空瓶と一緒に抜き去る。(図6)
7. 泡が立たないように注意しながら本剤バイアルを緩やかに回転して完全に溶解する。

〈通気針の使用〉
本剤に添付の通気針の使用は一回限りです。再使用はできません。
輸液セットのびん針または通気針を溶解移注針と同じ部位に刺入しますと液もれの原因となりますので必ず別の部位へ刺して下さい。

1. 溶解済み本剤バイアルに点滴チューブの針を刺し、バイアルを逆さまにする。
2. 通気針のフィルターの部分を指で蓋をした状態のまま、通気針を本剤バイアルに差し込み、先端が液面上に出たことを確認してからフィルター部分の指先を放す。

この製品は献血血液から製造されています。